

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.  
10. Jg. 1972, S. 425—429

## Struktur und Funktion des braunen Fettgewebes der Ratte im Mg-Mangel

Von TH. GÜNTHER, J. SCHMALBECK, F. DORN und H. J. MERKER<sup>1)</sup>

*Zentralinstitut für Biochemie und Biophysik, Physiologisch-Chemisches Institut und  
II. Anatomisches Institut der Freien Universität Berlin*

(Eingegangen am 29. Februar/15. Juli 1972)

Nach einer Abnahme der Serum Mg-Konzentration infolge Mg-armer Ernährung sind in den braunen Fettzellen der Ratte die Zahl und Größe der Fetteinschlüsse stark reduziert sowie die Mitochondrien stark geschwollen. Diese Veränderungen lassen sich mit einer erhöhten Lipolyse, die auch durch die Lipidanalyse bestätigt wurde, und einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in vivo erklären. Als Ursache wird eine vermehrte Bildung von 3', 5'-AMP im Mg-Mangel diskutiert.

### *The structure and function of the brown fat tissue of the rat in Mg-deficiency*

When the serum concentration of magnesium decreases as a result of an Mg-deficient diet, the size and number of the fat inclusions is markedly decreased in the brown fat cells and the mitochondria are markedly swollen. These changes can be explained on the basis of increased lipolysis, which was confirmed by lipid analysis, and an uncoupling of oxidative phosphorylation in vivo. This is thought to be caused by the increased synthesis of 3', 5'-AMP in Mg-deficiency.

Das braune Fettgewebe spielt eine Rolle bei der Wärme-produktion des Organismus. Kälte-adaptierte oder neugeborene Tiere haben einen höheren Gehalt an braunem Fettgewebe. Bei diesen Tieren wird ein größerer Teil der Körperwärme unter Beteiligung des braunen Fettgewebes (direkt oder vielleicht auch indirekt durch Einwirkung auf andere Organe (1)) ohne Kältezittern erzeugt. Besonders aktiv ist das braune Fettgewebe beim Erwachen aus dem Winterschlaf.

Der Stoffwechsel und die Wärmebildung des braunen Fettgewebes stehen unter der Kontrolle des sympathischen Nervensystems bzw. unter dem Einfluß von Noradrenalin. Noradrenalin erhöht infolge einer Stimulierung der Adenylcyclase die Bildung von 3', 5'-AMP, welches selbst und über eine Erhöhung der Fructose-diphosphat-Konzentration die Triglyceridlipase aktiviert. Die aus Triglyceriden in größerer Menge freigesetzten Fettsäuren sollen durch Aufheben der Phosphat-Acceptor-Kontrolle oder durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in den wahrscheinlich besonders empfindlichen Mitochondrien des braunen Fettgewebes eine vermehrte Oxidation der freien Fettsäuren und eine vermehrte Wärmebildung im braunen Fettgewebe selbst bewirken (1, 2, 3, 4). Hierfür werden verschiedene biochemische Mechanismen angenommen, u. a. sollen dabei die freien Fettsäuren die Permeabilität der Mitochondrien-Membran erhöhen und zu einem vermehrten Efflux von K<sup>+</sup> führen. Als Folge könnte unter ATP-Verbrauch ein verstärkter K<sup>+</sup>-Transport zurück in die Mitochondrien erfolgen (5, 6, 7). Das anfallende ADP entspräche einer Entkopplung. Alle bisherigen Hypothesen zur Erklärung der Thermogenese werden jedoch angezweifelt (7).

Zwischen dem Wärmehaushalt und Mg bestehen bisher nicht näher erklärbare Beziehungen. Zu Beginn des

Winterschlafes ist die Mg-Konzentration im Serum erhöht (8). Winterschlaf und somit Senkung der Körpertemperatur kann experimentell durch Mg-Injektion eingeleitet werden (9). Bei Nicht-Winterschläfern senkt Injektion von Mg ebenfalls die Körpertemperatur (10), was u. a. durch verminderte Atmung (Wärmebildung) erklärt wurde (10).

Kälteexposition führt zu einem Ansteigen der Mg-Konzentration im Serum (11, 12). Wird bei kälteexponierten Tieren die Serum-Mg-Konzentration zusätzlich erhöht, nimmt ihre Kältetoleranz ab (13). Die Kältetoleranz wird aber auch durch Entfernen des braunen Fettgewebes herabgesetzt (14). Um die Wirkung des Mg auf das braune Fettgewebe in vivo besser kennenzulernen, untersuchten wir dieses Gewebe bei Ratten, deren Mg-Konzentration im Serum durch Mg-arme Ernährung stark herabgesetzt war. Um die untersuchten Eigenschaften des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel mit den besser bekannten Wirkungen einer vermehrten Wärmebildung vergleichen zu können, wurden normal ernährte Tiere außerdem einer akuten Kältebelastung unterworfen.

Das braune Fettgewebe hat einen hohen Gehalt an weißen Fettzellen. Zur Spezifizierung zwischen beiden Zellarten, zum Vergleich mit den Lipidanalysen und um Hinweise auf funktionelle Änderungen im intakten Tier zu erhalten, haben wir das braune Fettgewebe histochemisch mittels Lipidfärbung und elektronenmikroskopisch untersucht.

Als zusätzlichen Hinweis auf eine in vivo abgelaufene Lipolyse wählten wir den Gehalt an Neutralfett, das 90% der Gesamtlipide im braunen Fettgewebe darstellt, sowie die Konzentration an freien Fettsäuren im Serum.

<sup>1)</sup> Mit Unterstützung durch die DFG im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 29.

Im Mg-Mangel tritt in einigen Organen (15), nicht in allen (16), eine Änderung des Na-, K- und Mg-Gehaltes ein. Da Noradrenalin z. B. in der Leber den K-Efflux erhöht (17) und somit die intrazelluläre K-Konzentration herabsetzen könnte und die Wirkung des Noradrenalin in vitro u. a. von K und Mg abhängt (5), bestimmten wir auch diese Größen.

### Methodik

Die Versuche wurden an 150–200 g schweren männlichen Wistar-Ratten durchgeführt. Die Versuchstiere wurden vier Wochen bei Raumtemperatur (etwa 23°C) mit einer Mg-reichen bzw. Mg-armen Versuchsdiet ad libitum gefüttert. Alle Versuchstiere erhielten destilliertes Wasser. Die Zusammensetzung der Versuchsnahrung wurde an anderer Stelle beschrieben (15). Der Mg-Gehalt der Mg-armen Nahrung betrug 1,5 mmol/kg. Eine Kontrollgruppe erhielt bei Raumtemperatur die Mg-reiche Diet in reduzierter Menge, so daß sie die gleiche Gewichtszunahme wie die Mg-arm bei Raumtemperatur gehaltenen Tiere aufwies. Bei der akuten Kälteexposition wurden normal ernährte Ratten 3 h mit nassem Fell bei 0°C gehalten.

Das braune Fettgewebe wurde den Ratten aus der Interscapularregion (für die morphologischen Untersuchungen auch aus der Nachbarschaft der thorakalen Aorta) entnommen und für die Analysen sofort in flüssigem N<sub>2</sub> eingefroren bzw. für die Morphologie sofort fixiert.

Die Fixierungslösung bestand aus 3proz. Glutaraldehyd plus 3% Paraformaldehyd in Cacodylatpuffer, 0,1 mol/l, pH 7,4. Nach erneuter Fixierung in 1proz. OsO<sub>4</sub>-Lösung und Entwässerung in der Acetonreihe erfolgte die Einbettung in Micropal (Fa. Ferak-Berlin). Die Schnitte wurden mit LKB- und Reichert-Mikrotomen, die Aufnahmen mit Siemens-Elmiskopen I und Ia hergestellt. Kontrastierung: Uranylacetat-Bleicitrat. Zur lichtmikroskopischen Kontrolle benutzten wir etwa 0,5 bis 1 µm dicke Schnitte, die mit Giemsa-Lösung bei 60°C für eine Minute gefärbt wurden.

Der Wassergehalt wurde aus der Gewichts Differenz vor und nach Gefrierdrying ermittelt. Der Na- und K-Gehalt wurde mittels Flammenphotometrie, der Mg-Gehalt mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie jeweils nach Standard-Methoden bestimmt. Die Lipide wurden nach FOLCH et al. (18) extrahiert. Der Gehalt an neutralen Glyceriden wurde nach Verseifung durch enzymatische Bestimmung des freigesetzten Glycerins bestimmt (19). Das mittlere Molekulargewicht der neutralen Glyceride wurde nach den Angaben von CHALVARDJIAN (20) errechnet. Die Konzentration von freien Fettsäuren im Serum wurde nach DOLE et al. (21) bestimmt.

### Ergebnisse

#### Morphologie

Die Zellen des normalen braunen Fettgewebes sind im lichtmikroskopischen Bild durch zahlreiche, bis zu 10 µm große Fetteinschlüsse und den meist zentral liegenden großen Kern charakterisiert. Eine reichliche Kapillarversorgung ist vorhanden (Abb. 1a). Im elektronenmikroskopischen Bild fällt die Fülle großer ovaler Mitochondrien auf, die zahlreiche und dicht gepackte, vorwiegend senkrecht zur Längsachse angeordnete Cristae enthalten (Abb. 2). In der Matrix zwischen den Cristae kommen einzelne Granula von 8–12 nm Größe vor. Der Inhalt der Fetteinschlüsse ist überwiegend homogen und von mittlerer Elektronendichte. Eine begrenzende Membran ist nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Häufig liegen Mitochondrien den Fetteinschlüssen ohne deutliche Grenze dicht an. Im übrigen

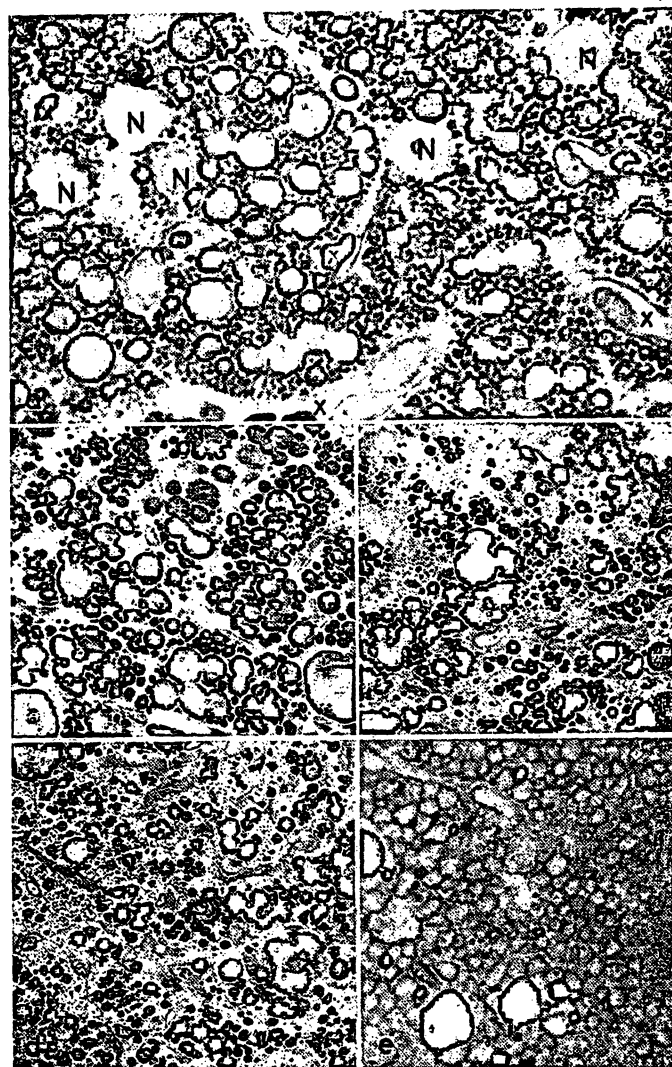


Abb. 1

Lichtmikroskopische Aufnahmen von braunem Fettgewebe der Ratte nach Micropal-Einbettung und Giemsa-Färbung, Schnittstärke etwa 1 µm

a) (oben) Normales interscapuläres braunes Fettgewebe. Große Kerne (N), reichlich Kapillaren (x), Fetteinschlüsse bis zu einer Größe von 10 µm Vergrößerung 1:700

b) (Mitte, links) Normales para-aortales braunes Fettgewebe Vergrößerung 1:400

c) (Mitte, rechts) Para-aortales braunes Fettgewebe nach akuter Kältebelastung (3 h bei 0°C mit nassem Fell). Verringerung und Verkleinerung der Fetteinschlüsse

d) (unten, links) Para-aortales braunes Fettgewebe im Mg-Mangel mit deutlicher Verringerung und Verkleinerung der Fetteinschlüsse. Vakuolige Veränderung des Cytoplasma durch Schwellung der Mitochondrien Vergrößerung 1:400

e) (unten, rechts) Wie d). Vergrößerung 1:700

Cytoplasma finden sich die anderen typischen Zellorganellen nur in geringer Zahl. Darüberhinaus sind die Plasmamembranen der braunen Fettzellen, besonders die der Kapillar-Endothelzellen durch ausgeprägte Vesikulationsvorgänge (Pinocytose) charakterisiert. Marklose Nervenfasern mit engem räumlichen Kontakt zu den braunen Fettzellen und Anhäufungen von „dense-core“-Granula in den Endabschnitten der Nervenfasern kommen reichlich vor (4, 22, 23, 24).

Unter den Bedingungen des Mg-Mangels kommt es zu einer sehr starken Verringerung der Fetttropfen (Abb. 3). Während in den 1 µm dicken Schnitten jede normale Zelle pro Schnittebene 15 bis 30 Fetteinschlüsse enthält, deren Durchmesser zwischen 5 und 10 µm variiert, lassen sich im Mg-Mangel höchstens

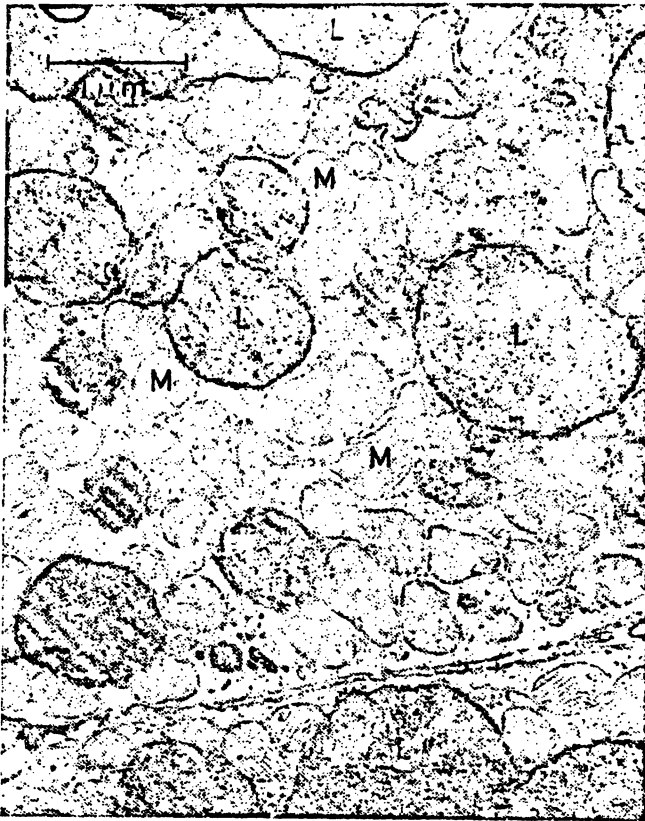


Abb. 2

Normales braunes Fettgewebe. Zahlreiche cristaereiche Mitochondrien (M) und unterschiedlich große Fetteinschlüsse (L)  
Vergrößerung 1:17000



Abb. 4

Wie Abb. 3. Extreme Schwellung der Mitochondrien. Wenige kleine Fetteinschlüsse (L). E = Erythrocyten in Kapillaren  
Vergrößerung 1:7000



Abb. 3

Zellen des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel (aus der para-aortalen Region). Völliges Fehlen der Fetteinschlüsse (Entscheidung). Im Anschnitt der Zellen 1 und 2 annähernd normale Mitochondrienstruktur. Im Anschnitt 3 Schwellung der Mitochondrien  
Vergrößerung 1:7000

oder Filamente, die geschichtet oder in paralleler Packung angeordnet parakristallinen Einschlüssen ähnlich sind. Derartige Veränderungen sind auch bei akuter Kältebelastung zu sehen (25). Die Morphologie des Kernes hat sich gegenüber den Kontrollen nicht sichtbar verändert. Auffällig ist eine Zunahme der Vesikulationsprozesse und eine Verdichtung des Inhaltes der entstehenden Vesikel unter den Bedingungen des Mg-Mangels in den Endothelzellen der Kapillaren, was auf vermehrte Transportprozesse durch die Membranen schließen läßt.

Nach akuter Kältebelastung (3 h mit nassem Fell bei 0°C) fanden wir qualitativ gleiche Veränderungen. Die Zahl und Größe der Fetteinschlüsse war im gleichen Maße wie beim Mg-Mangel reduziert. Die Mitochondrien der braunen Fettzellen waren im Kältestreß ebenfalls geschwollen, dabei hatten aber nur etwa 20% der Fettzellen stark geschwollene Mitochondrien. Es waren dies wieder die Zellen mit der stärksten Entspeicherung. Die Mitochondrien-Schwellung erreichte nicht das Ausmaß wie beim Mg-Mangel.

Spezifität der morphologischen Veränderungen im Mg-Mangel

Um zu prüfen, ob die Veränderungen des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel nicht durch eine geringere Nahrungsaufnahme der Mg-Mangeltiere bedingt sind, haben wir in Parallelversuchen Ratten mit der gleichen, aber Mg-reichen Diät so gefüttert, daß sie den gleichen Gewichtszuwachs wie die Mg-arm ernährten Ratten aufwiesen. Dabei zeigte sich, daß bei verminderter Nahrungsaufnahme die Zahl und Größe der Fetteinschlüsse in den braunen Fettzellen nur geringfügig abnahm. Die Feinstruktur ließ keine Abweichungen erkennen, nur die Zahl der Mitochondrien, die einen engen räumlichen Kontakt zu den Fetteinschlüssen aufwiesen, schien zugenommen zu haben. Eine verminderte Nahrungsaufnahme als Ursache für die morphologischen Änderungen des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel läßt sich deshalb ausschließen.

Die beschriebenen morphologischen Veränderungen der braunen Fettzellen im chronischen Mg-Mangel scheinen charakteristisch für diese Zellen zu sein, denn an anderen Organen und speziell an den weißen Fettzellen waren sie nicht zu sehen. Man muß jedoch be-

denken, daß eine Verkleinerung des einen großen Fetttropfens in den weißen Fettzellen im histologischen bzw. elektronenmikroskopischen Bild schwer zu beurteilen ist. Artefakte durch die Fixation als Ursache der Schwellung sind auszuschließen, da die Schwellung bei den identisch behandelten Kontrolltieren nicht auftrat und in denselben Schnitten, in denen noch andere Zellarten (weiße Fettzellen, Bindegewebszellen) vorliegen, nur die Mitochondrien der braunen Fettzellen betroffen waren.

#### Lipidgehalt

Die Morphologie des braunen Fettgewebes im Mg-Mangel weist auf eine vermehrte Lipolyse hin. Damit würde übereinstimmen, daß bei den Mg-Mangeltieren die Konzentration an freien Fettsäuren im Serum mit  $0,43 \pm 0,02$  mmol/l signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit  $0,32 \pm 0,02$  mmol/l war. Unklar ist in diesem Zusammenhang, ob die freien Fettsäuren der braunen Fettzellen z. T. nach außen gelangen. Dies wurde von einigen Untersuchern (6, 26) gefunden, aber von WILLIAMSON angezweifelt (27).

Der Lipid- und Wassergehalt im braunen Fettgewebe der Normaltiere entspricht den Werten der Literatur (21). Bei den Mg-Mangelratten und den kälteexponierten Ratten ist der Gehalt an Neutralfetten niedriger als bei den Kontrolltieren (Tab. 1).

#### Elektrolytgehalt

Nach Mg-armer Ernährung sank die Serum-Mg-Konzentration von  $0,95 \pm 0,04$  mmol/l auf  $0,35 \pm 0,03$  mmol/l ab. Im braunen Fettgewebe traten dabei keine signifikanten Änderungen im Wasser- und Elektrolytgehalt auf. Nach akuter Kältebelastung war der Na-Gehalt erhöht und der K- und Mg-Gehalt abgesunken. Da bei diesen Tieren gleichzeitig der H<sub>2</sub>O-Gehalt im braunen Fettgewebe stark zugenommen hatte, sind diese Veränderungen mit einer vermehrten Durchblutung und Zunahme an extrazellulärer Flüssigkeit zu erklären, wie sie von SELYE (28) und SUTER (29) bei Kältebelastung gefunden wurde. Da die Größe der extrazellulären Flüssigkeit nicht direkt bestimmt wurde, wird auf eine Differenzierung zwischen extra- und intrazellulärem Elektrolytanteil und auf eine Diskussion der möglichen Funktion der intrazellulären Elektrolyte im Stoffwechsel der braunen Fettzellen beim Mg-Mangel verzichtet.

Tab. 1

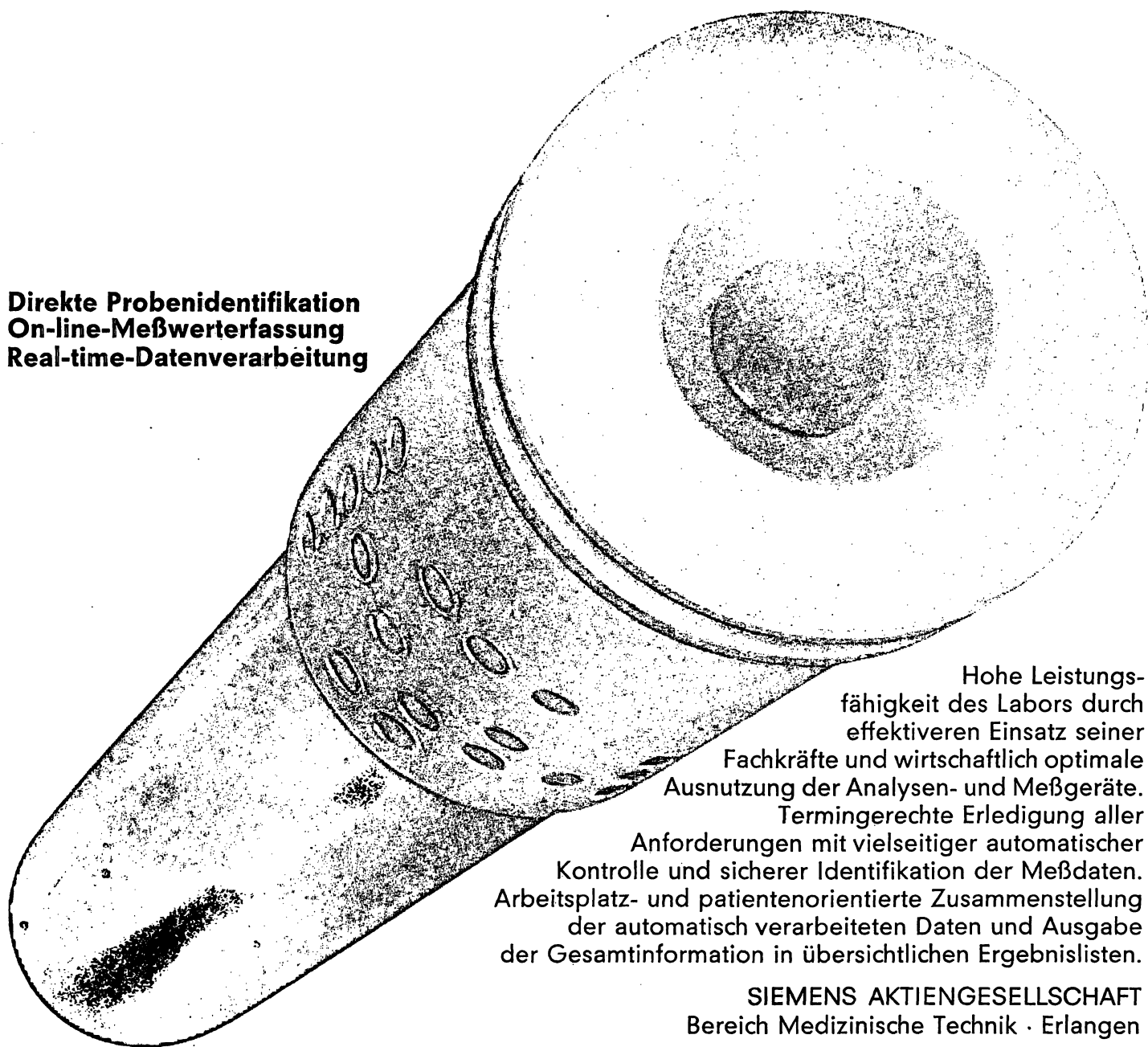
Wasser-, Neutralfett-, Na-, K- und Mg-Gehalt des interscapulären braunen Fettgewebes von Mg-reich, Mg-arm ernährten Ratten und von kältegestreßten Ratten. Angegeben sind der Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler des Mittelwertes  $\left( \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{n(n-1)}} \right)$ , bezogen auf Feuchtgewicht (FG).

Die Werte für Neutralfett wurden außerdem auf Trockengewicht (TG) umgerechnet.

	H <sub>2</sub> O g/kg FG	Neutralfett g/kg FG	g/kg TG	Na	K: mmol/kg FG	Mg
Mg-reiche Ernährung, 23°C (n = 20)	$\bar{x} \pm 394$ $s_{\bar{x}} \pm 12$	520 $\pm 45$	857 $\pm 74$	24,7 $\pm 1,2$	32,0 $\pm 1,1$	4,98 $\pm 0,31$
Mg-arme Diät, 23°C (n = 6)	$\bar{x} \pm 419$ $s_{\bar{x}} \pm 19$	396 $\pm 39$	681 $\pm 67$	25,6 $\pm 1,3$	31,4 $\pm 1,6$	5,11 $\pm 0,18$
Kältestreß 3 h 0°C	$\bar{x} \pm 590$	274	668	46,6	23,2	3,44
normale Ernährung (n = 10)	$s_{\bar{x}} \pm 32$	$\pm 29$	$\pm 1,9$	$\pm 72$	$\pm 1,2$	$\pm 0,22$

# Laborautomatisation – konsequent und zukunftsicher

**Direkte Probenidentifikation  
On-line-Meßwerterfassung  
Real-time-Datenverarbeitung**



Hohe Leistungsfähigkeit des Labors durch effektiveren Einsatz seiner Fachkräfte und wirtschaftlich optimale Ausnutzung der Analysen- und Meßgeräte. Termingerechte Erledigung aller Anforderungen mit vielseitiger automatischer Kontrolle und sicherer Identifikation der Meßdaten. Arbeitsplatz- und patientenorientierte Zusammenstellung der automatisch verarbeiteten Daten und Ausgabe der Gesamtinformation in übersichtlichen Ergebnislisten.

**SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT**  
Bereich Medizinische Technik · Erlangen

## mit dem **SILAB-System** von **Siemens**



### Präzisionskontrollen.

Humanseren, Normal – Pathologisch.  
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten.

### Richtigkeitskontrollen.

Humanseren, Normal\* – Pathologisch\* –  
Spezial.  
Humanserum „Q Pak“ für Analyseautomaten.  
Multi-Enzym-Referenzserum.  
Bilirubinkontrolle mit erhöhten Werten.  
Cholesterinkontrolle mit erhöhten Werten.

Kontrollurine. Kontroll-Liqor.  
HB-Referenzstandard und -Kontrolle.

\* Mit Europawerten

Mit HYLAND-Kontrollreagenzien  
können Sie mehr als 70 verschiedene  
Bestimmungen überprüfen.

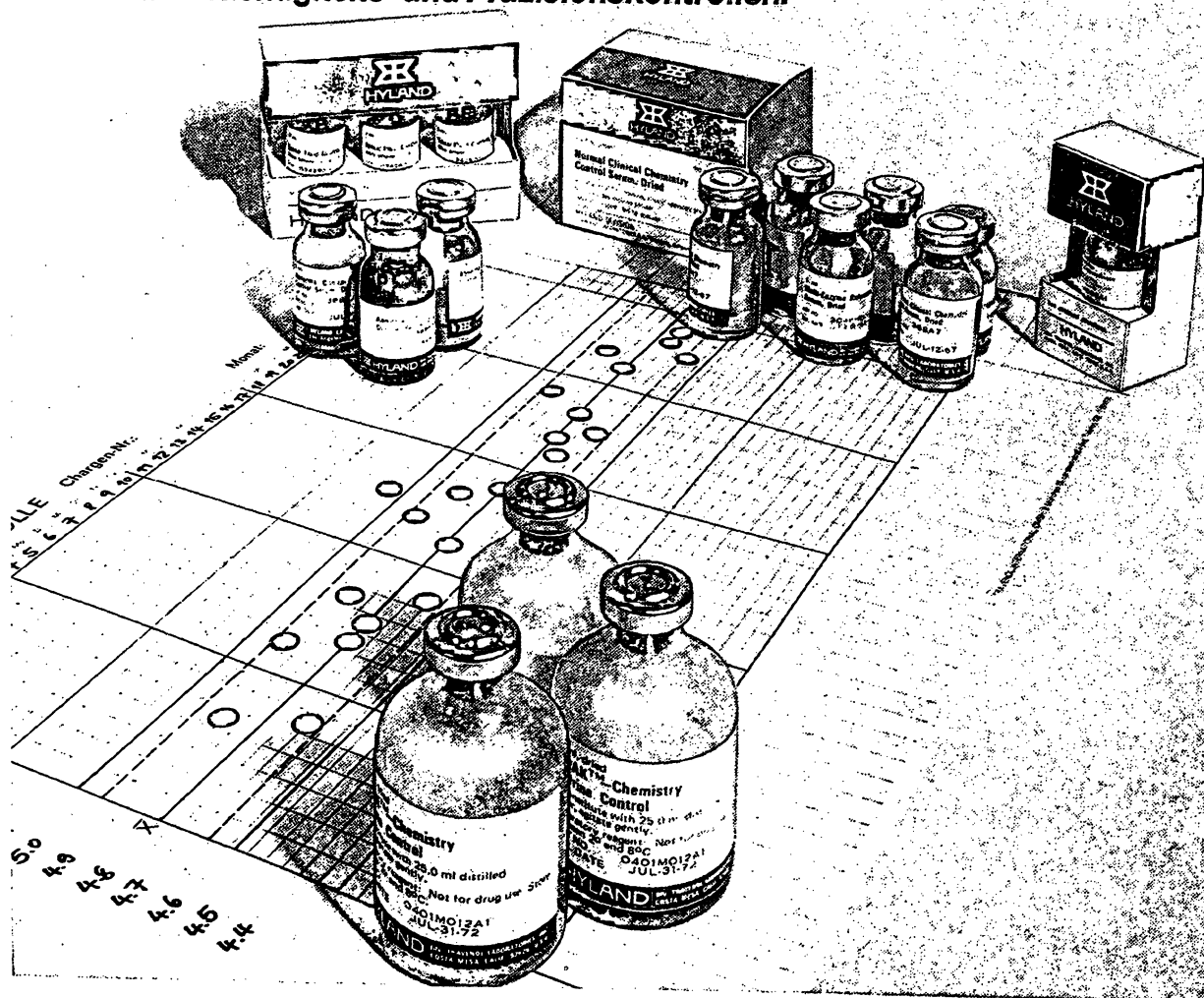
Verlangen Sie bitte  
unsere Informationsunterlagen.



HYLAND  
TRAVENOL INTERNATIONAL GMBH  
8 München 2, Postfach 202429  
Telefon (0811) 539376

# Qualitätskontrolle leicht gemacht.

HYLAND Richtigkeits- und Präzisionskontrollen.



## Diskussion

Zwischen den morphologischen und chemischen Befunden bei den verschiedenen Tiergruppen ist nur eine qualitative Beziehung herzustellen. Der geringe quantitative Unterschied in der Mitochondrienschwellung zwischen chronischem Mg-Mangel und akutem Kältestreß erscheint verständlich, da es sich um völlig verschiedene Bedingungen und Belastungen handelt. Das braune Fettgewebe der normalen Ratten enthielt nach mikroskopischer Abschätzung ein Drittel weiße Fettzellen, nach FAIR et al. sogar bis zu 75% (30). Bei der Morphologie werden nur braune Fettzellen allein betrachtet, die Analysen erfassen jedoch sämtliche Zellarten im Gewebe. Da nach den morphologischen Bildern die weißen Fettzellen kaum verändert sind, ist z. B. die Lipidabnahme an Hand der Lipidfärbung in den braunen Fettzellen sicher stärker, als sie sich in den Analysenwerten für den Neutralfettgehalt des braunen Fettgewebes ausdrückt. Ein unterschiedlicher Gehalt an weißen Fettzellen in den Tiergruppen würde die Korrelation zwischen Morphologie und Analysenwerten zusätzlich beeinträchtigen.

Die morphologischen Ergebnisse und die Lipidanalysen zeigen, daß nach einem Absinken der Serum Mg-Konzentration in den braunen Fettzellen eine vermehrte Lipolyse abläuft. Die starke Schwellung der Mitochondrien im Mg-Mangel macht eine Entkoppelung der

oxidativen Phosphorylierung in vivo wahrscheinlich. Damit übereinstimmend wurde an Herzmuskelsarcosomen von Mg-Mangeltieren ein verringerter P/O-Quotient gefunden (31, 32). Akute Kältebelastung und Mg-Mangel führen also zu gleichartigen Veränderungen der Morphologie und des Lipidgehaltes. Akute Kälteexposition bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Noradrenalin aus den reichlich vorhandenen sympathischen Nervenendigungen und vermehrte Bildung von 3', 5'-AMP im braunen Fettgewebe. Im Mg-Mangel kann, wie von einigen Untersuchern vermutet (33, 34), ebenfalls vermehrt Noradrenalin freigesetzt werden. Es besteht auch die Möglichkeit, daß durch die Abnahme der Serum-Mg-Konzentration, die die charakteristische Elektrolyt-Veränderung im Mg-Mangel ist (16), Mg aus Mg-Komplexen der Zellmembran dissoziiert. Dadurch könnte sich die Konformation membrangebundener Proteine ändern und die Aktivität der membrangebundenen Adenylcyclase erhöhen. Eine entsprechende indirekte Beeinflussung der Adenylcyclase von Fettzellen z. B. durch hypotone Schwellung, Phospholipase C, Proteasen oder durch spezifische Hemmung der ebenfalls membrangebundenen Na, K-ATPase ist bekannt (35). Die vermehrte Lipolyse im braunen Fettgewebe bei Mg-Mangel könnte also analog durch eine erhöhte Konzentration von 3', 5'-AMP hervorgerufen werden.

## Literatur

1. HIMMS-HAGEN, J. (1970), *Adv. Enzyme Regulation* 8, 131—151.
2. SMITH, R. E. & HORWITZ, B. A. (1969), *Physiol. Rev.* 49, 330 bis 425. — 3. WILLIAMSON, J. R., PRUSINER, S., OLSON, M. S. & FUKAMI, M. (1970), *Lipids* 5, 1—14. — 4. LINDBERG, O. (1970), *Brown Adipose Tissue*, American Elsevier Publishing Company, Inc., New York. — 5. REED, N. & FAIR, J. N. (1968) *J. Biol. Chem.* 243, 6077—6083. — 6. REED, N. & FAIR, J. N. (1970), in: l. c. (5) p. 207. — 7. PRUSINER, S. & POE, M. (1970), in: l. c. (4) p. 263. — 8. RIEDESEL, M. L. & FOLK, G. E. (1956), *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 15, 151. — 9. SUOMALAINEN, P., *Ann. Acad. Sci. Fenn. V. Med.-Anthrop.* 153, 7 (1939), zit. nach Walser, A. *Erg. Physiol.* 59, 185 (1967). — 10. HEAGY, F. W. & BURTON, A. C. (1948), *Amer. J. Physiol.* 152, 407—416. — 11. HANNON, J. P., LARSON, A. M. & YOUNG, D. W. (1958), *J. Appl. Physiol.* 13, 239—240. — 12. NEUBEISER, R. E., PLATNER, W. S. & SHIELDS, J. L. (1961), *J. Appl. Physiol.* 16, 247—249. — 13. MOUSSA, S. L. & BOBA, A. (1960), *Amer. J. Physiol.* 199, 1090 bis 1092. — 14. LEDUC, J. & RIVERT, P. (1969), *Review Canad. Biol.* 28, 49—73. — 15. GÜNTHER, TH (1970), *diese Z.* 8, 65—68.
16. MARTINDALE, L. & HEATON, F. W. (1964), *Biochem. J.* 92, 119—126. — 17. FRIEDMAN, N. & PARK, C. R. (1968), *Proc. Nat. Acad. Sci.* 61, 504—508. — 18. FOLCH, J., LEES, M. & SLOANE-STANLEY, G. H. (1957), *J. Biol. Chem.* 226, 497—509.
19. SCHMIDT, F. H. & v. DAHL, K. (1968), *diese Z.* 6, 156—159. — 20. CHALVARDJIAN, A. M. (1964), *Biochem. J.* 90, 518—521. — 21. DOLE, V. P. & MEINERTZ, H. (1965), *J. Biol. Chem.* 235, 2595—2599. — 22. BARGMANN, W., v. HEHN, G. & LINDNER, E. (1968), *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 85, 601—613. — 23. BARNAD, T. (1969), *J. Ultrastruct. Res.* 29, 311—323. — 24. SUTER, E. R. & STÄUBLI, W. J. (1970), *J. Histochem. Cytochem.* 18, 100—106. — 25. AFZELIUS, B. A. (1970), in: l. c. (4) p. 1. — 26. HIMMS-HAGEN, J. (1969), *Pharmacol. Rev.* 19, 367—461. — 27. WILLIAMSON, J. R. (1970), *J. Biol. Chem.* 245, 2043—2050. — 28. SELYE, H. & TIMIRAS, P. (1949), *Nature (London)* 164, 745—746. — 29. SUTER, E. R. (1969), *J. Ultrastruct. Res.* 26, 216—221. — 30. FAIR, J. N., REED, N. & SAPERSTEIN, R. (1967), *J. Biol. Chem.* 242, 1887—1894. — 31. VITALE, J. J., NAKAMURA, M. & HEGSTED, D. M. (1957), *J. Biol. Chem.* 228, 573—576. — 32. GIORGIO, J. D., VITALE, J. J. & HELLERSTEIN, E. E. (1962), *Biochem. J.* 82, 184—187. — 33. SALÒ, M. (1970), *Jap. circulation J.* 34, 877, zit. nach *Biochem. Abstracts*. — 34. UMEZAKI, Y. (1965), *Fukuoka med. J.* 56, 989—1001, zit. nach *Magnesium-Mangel in der menschlichen Pathologie*, Durlach, J. (ed) Vittel (1971). — 35. HIMMS-HAGEN, J. (1970), *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 29, 1388—1401.

Prof. Dr. Th. Günther  
1 Berlin 33  
Arnimallee 22